

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 123807

СПОСІБ ПРОГНОЗУ ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ
ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі 12.03.2018.

Заступник міністра економічного
розвитку і торгівлі України




М. Тітарчук



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123807** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61B 5/00
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ .

(21) Номер заявки: **u 2017 09153**
(22) Дата подання заявки: **15.09.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.03.2018**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.03.2018, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):
Борисова Інна Станіславівна (UA),
Перцева Тетяна Олексійовна (UA),
Крячкова Лілія Вікторівна (UA)
(73) Власник(и):
Борисова Інна Станіславівна,
вул. Василя Сухомлинського, 68, кв. 52, сел.
Слобожанське, Дніпропетровська обл.,
62005 (UA),
Перцева Тетяна Олексійовна,
вул. Вернацького, 9, м. Дніпро, 49000 (UA),
Крячкова Лілія Вікторівна,
пл. Соборна, 14, м. Дніпро, 49000 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУ ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ступеня летального результату пневмонії у хворих на онкологічні захворювання крові включає визначення у хворих кількості еритроцитів, лейкоцитів. Додатково визначають показники імунोगрамі (CD4/CD8, Ig G), ступінь нейтропенії, наявність грамнегативного збудника.

U
123807
UA

UA 123807 U

Корисна модель належить до медицини, її розділів - онкології, гематології, пульмонології, а саме до способів прогнозу тяжкості перебігу пневмонії та прогнозу її летального результату у хворих на фоні онкологічних захворювань крові. Спосіб заснований на оцінці комплексу клінічних показників: крові, даних мікробіологічного дослідження та стану імунної реактивності хворих, що визначені на початку проведення лікування пневмонії.

Технічний результат - спосіб забезпечує прогноз летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань та підвищує ефективність діагностики та лікування хворих на пневмонії на фоні онкологічних захворювань крові, що дозволить своєчасно оптимізувати лікування пневмоній та знизити кількість днів госпіталізації з цього приводу.

В останні десятиліття у світі відзначено стійке збільшення захворюваності на онкологічні захворювання крові. Цей факт визначає підвищену увагу дослідників до питань вдосконалення діагностичних підходів, оптимізації та модифікації програм хіміотерапевтичного лікування різних типів онкогематологічних захворювань [1, 2, 3, 4]. Сучасна цитостатична терапія та схеми високодозної поліхіміотерапії (ВПХТ) дозволяють в значній мірі контролювати пухлинну прогресію та збільшують тривалість життя хворих. У той же час, успіх в лікуванні цих хворих часто визначається можливостями профілактики і лікування інфекційних ускладнень (ІУ), які внаслідок вторинного імунodefіциту є дуже поширеними [2, 6]. Часто саме ІУ, в тому числі пневмонії, стають безпосередньою причиною смерті [6, 7]. Хвороби органів дихання є найбільш частими ІУ у хворих на хронічний лімфолейкоз та множинну мієлому [8]. Частота ІУ при проведенні цитостатичної терапії гемобластозів складає 80 % і більше, серед яких найбільш багаточисленні - сепсис і пневмонії [8]. При цьому ІУ, які виникають у хворих на фоні гострих лейкозів (ГЛ) та злоякісних лімфом (ЗЛ) на фоні нейтропенії, стають причиною летальних результатів від 30 % до 70 % випадків і фактично конкурують з частотою фатальних наслідків від основного захворювання [9]. У відомих дослідженнях виявлено високу частоту клінічно доведених ІУ, з яких основними є пневмонії, які зустрічаються у 53 % госпіталізованих в гематологічні відділення [9]. Летальність в таких випадках є досить високою і становить 28 % [9, 10]. Прогресуюче збільшення летальних результатів при пневмоніях визначається навіть за умов використання сучасних антибактеріальних препаратів. Рівень летальності у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії досягає до 40 % [11]. Серйозність проблеми діагностики і лікування пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові пояснюється значною частотою виникнення, мізерністю клінічних проявів, тяжким перебігом, частими ускладненнями, та стрімкістю розвитку летальних результатів [12]. Науковці-пульмонологи вважають, що принципово важливе значення має оцінка ступеня тяжкості пневмонії на підставі вираженості клінічних проявів, яка дозволяє виділити хворих, які потребують інтенсивної терапії, намітити найбільш оптимальну лікувальну тактику (вид і обсяг антибактеріальної, дезінтоксикаційної терапії) та оцінити прогноз [12]. Отже, сьогодні не викликає сумніву, що об'єктивна оцінка тяжкості пневмонії через визначення прогностичних чинників летального результату у хворих на фоні онкологічних захворювань крові дозволить визначити прогноз захворювання і своєчасно оптимізувати лікування хворих. Проблемні питання ведення хворих з ІУ на фоні онкологічних захворювань крові активно вивчаються [2, 3, 6, 8, 13]. В той же час, відсутні роботи, що присвячені проблемі прогнозу летального результату, тяжкості перебігу пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові.

У зв'язку з цим задачею корисної моделі є: визначення прогнозу летального результату пневмонії у хворих на онкологічні захворювання крові з метою швидкої оцінки тяжкості хворих з визначенням ризику несприятливого результату, доцільного місця лікування (в умовах ВРІТ, гематологічного стаціонару або відділення загального терапевтичного профілю) і вибору адекватної схеми антибактеріальної терапії (АБТ) або її своєчасної модифікації. Для вирішення поставленої задачі вибрані статистичні та математичні методи на основі комплексної математичної оцінки з визначенням та урахуванням значущих предикторів летального результату у хворих на фоні онкологічних захворювань крові.

Відомо, що тяжкість стану хворих на пневмонію визначається виразністю інтоксикації і порушеннями метаболізму, ступенем дихальної та серцево-судинної недостатності, наявністю ускладнень [14]. Загальноновизнаним є розподіл хворих на пневмонію за ступенем тяжкості перебігу: легкий, середньої тяжкості і тяжкий. При цьому у визнаних міжнародних та вітчизняних рекомендаціях не існує чітко визначених і загальноприйнятих критеріїв. Критерії оцінки ступеня тяжкості пневмонії окремих авторів значно відрізняються. Таким чином, визначення тяжкості пневмонії покладене на лікуючого лікаря і залишається досить суб'єктивними.

Відомим способом визначення тяжкості пневмонії є спосіб оцінки ступеня тяжкості пневмонії за шкалою Fine M.J. та співав., 1997р. [15]. Системи підрахунку за цією шкалою доступні в мережі Інтернет (<http://ncemi.org>, www.emedhomom.com).

Відповідно даного способу, оцінка ступеня тяжкості пневмонії та, відповідно, прогноз летального результату при тяжкому ступені, проводиться на підставі наявності ознак, кожна з яких має певну кількісну характеристику в балах. Оцінці підлягають 20 параметрів: демографічні, наявність і тяжкість супутньої патології, дані клінічного дослідження, лабораторні показники та загально клінічні: частота пульсу, частота дихання, артеріальний тиск, температура тіла та показники загального аналізу крові. В залежності від кількості балів виділяють 5 класів ризику хворих. Шкала тяжкості пневмонії враховує фактори ризику летального результату і її використання є орієнтиром для госпіталізації. Хворі I, II та III класів можуть лікуватися амбулаторно у зв'язку з низьким ризиком смертності (менше 1 %); хворі IV та V класів повинні бути госпіталізовані у зв'язку з збільшенням ризику летального результату від 9 % до 27 %.

Значними недоліками даного способу є те, що ця шкала має значні обмеження, бо не враховує можливість загострень, декомпенсацію супутніх захворювань, відсутність даних лабораторних досліджень, стан імунної відповіді хворих на інфекційний агент, збудник пневмонії та його резистентність до АБТ.

Ще одним значущим недоліком цього способу є те, що він може бути використаний тільки у хворих при негоспітальній пневмонії. Значним обмеженням даного способу є те, що він не враховує фонове захворювання хворих на пневмонію - онкологічні захворювання крові, які мають важливі особливості, що впливають на перебіг пневмонії та її клінічні прояви.

Відомий "Способ прогноза летального исхода от внебольничной пневмонии" [16]. Даний спосіб, визначено за найближчий аналог (прототип). Копія прототипу додається.

Ознаками прототипу, що збігаються з суттєвими ознаками корисної моделі, є оцінка комплексу фізикальних, анамнестичних та інструментальних показників, причому як ці показники використовують їх абсолютні та (або) градуировані в балах величини і розраховують прогнозний показник.

Недоліком прототипу є те, що даний спосіб вимагає значної кількості клінічних та додаткових досліджень а саме: А - оцінка по рентгенологічним даним бронхіту: немає даних 0 балів, відсутній 1 бал, має без деформації бронхіальної дерева та корнів 3 бали, має наявність деформації бронхіальної дерева та корнів 5 балів; В - оцінка по рентгенологічним даним пневмосклерозу: немає даних 0 балів немає 1 бал, має місце 3 бали, має масивний або багатофокусний 5 балів; С - оцінка по рентгенологічних даних пневмофіброзу: немає даних 0 балів; відсутній 1 бал; наявний локальний 3 бали; має масивний або багатофокусний 5 балів; D - сума балів, що відбивають локалізацію інфільтрації в легких за рентгенологічними даними: S1-2, S4-6, справа 5 балів, S5-6, S9-10 зліва 4 бали, S1-3 зліва 3 бали, S8-10 справа 2 бала, S1 зліва, S3 справа 1 бал; Е - максимальний показник температури тіла у абсолютних числах; F - оцінка в балах максимально досягнутого ЧСС у хвилину: менше 20 1 балів, 20-25 2 бали, 26-30 3 бали, 31-40 4 бали, 41 і вище 5 балів; G - показник систолічного АТ в абсолютних числах; Н - максимальний показник (у%) паличкоядерних елементів лейкоцитарної формули крові; І - найменший показник абсолютного числа лейкоцитів, якщо наявність лейкопенії, менше 4 тис; J - оцінка в балах числа тромбоцитів: 180-280 1 бал, 281-400 2 бали, 401-600 3 бали, 601-800 4 бали, > 800 5 балів; К - найменший показник абсолютного числа тромбоцитів, при наявності тромбопенії, менше 180 тис; L - показник лейкоцитарного індексу токсикації в абсолютних числах.

Важливим недоліком прототипу є те, що, для його реалізації не використовуються показники імунограм хворих. Адже відомо, що зміни імунної реактивності хворих при пневмоніях мають певні особливості, які впливають на перебіг захворювання і можуть визначати прогноз [17]. Показники імунограм також дуже важливі і для діагностики стадії онкологічного захворювання крові, що також впливає на показники летальності [18]. Таким чином, недоліком прототипу є його обмеженість при застосуванні у хворих з онкологічними захворюваннями крові.

Значним недоліком прототипу є невикористання як прогностичного фактора наявності нейтропенії та ступеня її вираженості. Кількості нейтрофілів є фактором, що визначає ступінь імунної відповіді на інфекційний, запальний процес. Нейтрофіли є критичним компонентом природного захисту організму проти бактеріальних інфекцій (пневмоній) [2]. Нейтропенія сприяє тому, що бактеріальні агенти отримують можливість розмножуватися без обмежень, формувати локальні вогнища в легенях, розповсюджуватися і викликати сепсис У таких випадках, при відсутності ефективної АБТ є високий ризик виникнення летального результату. Таким чином, ступінь і тривалість нейтропенії в значній ступені обумовлюють кількість і тяжкість пневмоній. Клінічно це було підтверджено ще Ю.П. Боде, показавши, що ризик летальності при ІУ, в тому числі при пневмоніях, перевищує 50 % при кількості нейтрофілів у крові нижче $0,5 \times 10^9$.

Недоліком прототипу є і той факт, що не враховується форма онкологічного захворювання крові, її тривалість та кількість курсів хіміотерапії (ХТ).

Значним недоліком прототипу є те, що у хворих на пневмонії при прогнозуванні летального результату не береться до уваги інфекційний збудник пневмонії. Науковими дослідженнями доведено, що летальність при пневмонії чітко пов'язана з особливостями збудника. Так, *Streptococcus pneumoniae*, Гр + кокки, що є провідними чинниками пневмоній, які виділяються в 9-36 % випадків не госпітальної пневмонії нетяжкого перебігу і лише в 11-22 % випадках хворих, що вимагають лікування в умовах відділень реанімації та інтенсивної терапії, при цьому летальність результату хворих на загальногоспітальну становить 2-4 %. Високовірulentні та полірезистентні збудники - *P. aeruginosa*, метицилінрезистентний *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp. пов'язують з підвищенням ступеня тяжкості пневмоній та значною летальністю. За літературними даними найвищий відсоток летальності спостерігається при виділенні *P. Aeruginosa* і становить 61,1 %; при виділенні Клебсієлла - 35,7 %, при *S. aureus* - 31,8 %, при легіонельозній пневмонії до 14,7 % [19]. Вивчення нами етіологічного фактора при пневмоніях у хворих на фоні онкологічних захворювань довело досить широке розповсюдження *P. Aeruginosa* та *Enterobacteriaceae* і *Acinetobacter* spp. Та інших Гр- [20]. Тому, при прогнозуванні летального результату пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові враховувати даний фактор потрібно обов'язково.

Прогнозування на сучасному етапі в медицині базується на досягненнях статистичних методів [21]. Якщо раніше оцінка тяжкості ґрунтувалася на аналізі провідних симптомів і синдромів, то в даний час можливе застосування математичного аналізу. Кількісний аналіз дає можливість визначити прогностичні критерії оцінки в числовому вираженні, що збагачує і підкріплює змістовний аналіз, робить його більш доказовим, виключаючи суперечливі методи [21].

Для вирішення поставленої задачі були обстежені 811 хворих з онкологічними захворюваннями крові, у яких було діагностовано ІУ на фоні програмного лікування. Серед хворих у 270 (33,29 %) визначені бронхіти; у 274 (33,89 %) хворих - пневмонії різного ступеня тяжкості. З даної групи досліджуваних 267 (32,92 %) померли. Вивчалися і аналізувалися показники: вік хворих, тривалість основного захворювання, форма основного захворювання, кількість курсів ХТ, збудники пневмонії, наявність кашлю, дані фізикального обстеження (сухі та вологі хрипи, перкуторні дані), час появи скарг, температура тіла в динаміці, ЧСС, пульс, показники загального аналізу крові, з визначенням пулу нейтрофілів, дані імунограм хворих, дані, що до збудника пневмонії, рентгенологічні дані, перебіг пневмонії, її ускладнення та супутні захворювання. Оцінка факторів ризику летальності та її прогнозування у хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові проводилося за допомогою багатофакторного ступеневого аналізу, який включав: кореляційний аналіз, факторний аналіз, просту та множинну логістичну регресію, ROC аналіз та аналіз виживаності [22]. Для аналізу факторів, що впливають на летальність на початковому етапі було проведено кореляційний аналіз, який показав наявність вірогідних зв'язків летального прогнозу з 61 кількісним та якісним чинниками. Для більш детального аналізу були відібрані показники з статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції. Враховуючи те, що кількісні показники об'єктивного і лабораторного обстеження хворих корелюють між собою, для редукції даних було проведено факторний аналіз кількісних ознак, що впливають на летальність. Застосовувався метод виділення головних компонентів та процедура обертання варімакс. В результаті виявлено 5 груп факторів, які визначають загальну дисперсію на 63,3 % і дозволяють визначити чинники, що впливають на летальність хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові (таблиця 1).

Таблиця 1

Факторна структура показників об'єктивного обстеження та лабораторних досліджень у хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові

Компоненти/складові факторів	Факторні навантаження				
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Частота дихання	0,242	0,8*	0,078	0,170	0,028
Пульс	0,488	0,071	0,552*	0,028	0,093
Лейкоцити	0,087	0,079	0,151	0,036	0,842*
Лімфоцити, %	0,597*	0,367	0,174	0,167	0,073
B CD 19, г/л	0,485	0,179	0,090	0,392	0,171
B CD 19, %	0,772*	0,320	0,189	0,154	0,242
TCD19, %	0,216	0,334	0,078	0,534*	0,319
CD4, %	0,708*	0,062	0,255	0,418	0,270
CD4, г/л	0,753*	0,245	0,123	0,342	0,006
CD4/CD8	0,641*	0,252	0,151	0,177	0,187
CD56, %	0,685*	0,088	0,076	0,179	0,129
CD56, г/л	0,587*	0,098	0,388	0,033	0,126
Ig G	0,394	0,138	0,209	0,53*	0,240
Фагоцитарна активність	0,281	0,230	0,057	0,440	0,244
НСТ-тест спонтанний	0,202	0,653*	0,439	0,036	0,030
НСТ-тест стимульований	0,345	0,619*	0,230	0,319	0,004
Гемоглобін	0,333	0,089	0,566*	0,219	0,108
Еритроцити	0,112	0,013	0,839*	0,098	0,182
ШОЕ	0,452	0,014	0,077	0,140	0,554*
Тромбоцити	0,171	0,186	0,074	0,106	0,755*
Нейтрофіли	0,157	0,814*	0,239	0,007	0,053
Ступінь нейтропенії	0,174	0,753*	0,009	0,071	0,068
Власні значення факторів	8,21	1,46	1,36	1,21	1,05
Факторна вага, %	39,1	6,96	6,5	5,75	4,99

Примітка. * - факторні навантаження >0,50

- Для оцінки ймовірності розвитку у хворого на пневмонію летального результату був проведений простий та множинний логістичний регресійний аналіз. При простому логістичному регресійному аналізі для оцінки ймовірності настання досліджуваної бінарної події (помер чи вижив) розраховувалося відношення шансів (ВШ) із 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ). Якщо ВШ дорівнювало 1 це означало відсутність ефекту впливу чинника; значення ВШ від 0 до 1 відповідало зниженню ризику; показник ВШ більше 1 - вказував на підвищений ризик летального результату. Чим більше відношення шансів, тим ймовірніше настання події [23]. У процесі логістичного регресійного аналізу розраховувалися коефіцієнти регресії β , які описують зміну ризику летального результату при зміні на одиницю визначеного фактора ризику, його помилку та статистику χ^2 Вальда.

Таблиця 2

Прогноз летальності хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові за даними логістичного регресійного аналізу

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії P	Стандартна похибка коефіцієнту P	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда
Вільний член рівняння	-19,714			
Грамнегативні збудники (x_1)	2,840	2,158	4,643	0,031
Еритроцити (x_2)	-4,404	1,229	6,887	0,009
CD4/CD8 (x_3)	-4,298	2,945	5,905	0,015
Лейкоцити (x_4)	-1,327	0,576	3,856	0,050
Нейтропенія 3 ст. (x_5)	19,354	4,167	12,108	0,001
Ig G (x_6)	-0,154	0,174	8,661	0,003
Хі-квадрат	$\chi^2=188,36$ ($p<0,001$)			
Відсоток конкордації	99,44 %			
Тест Хосмера-Лемешова	0,220 ($p=0,997$)			

В результаті покрокового включення незалежних змінних, що включали лише вірогідно значущі фактори ($p<0,05$), отримані параметри рівняння логістичної регресії прогнозу летальності (ПЛ) хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові:

$$ПЛ = \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) / [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)],$$

де - ПЛ - прогноз летальності - результат, що змінюється у діапазоні від 1 (помер) до 0 (живий); $b_0 = -19,714$ - вільний член регресійного рівняння; x_1 - наявність Гр - збудника, x_2 - кількість еритроцитів; x_3 - показник CD4/CD8; x_4 - кількість лейкоцитів; x_5 - нейтропенія (3 ст. і вище); x_6 - показник Ig G.

В рівняння для кількісних предикторів показник заноситься у отриманих значеннях одиниць виміру; для бінарних у вигляді: 1- якщо присутній даний чинник, 0 - якщо відсутній.

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат (χ^2) показала його адекватність: $\chi^2=188,36$ ($p<0,001$). Частка вірного передбачення фактичного відношення пацієнта до тієї чи іншої групи склала 99,44 %, що доводить високу узгодженість реального розподілу спостережень за летальними випадками та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії.

Таке удосконалення дозволяє підвищити ефективність прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові дозволить поліпшити результати комплексного лікування пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові та запобігти летальному результату шляхом вдосконалення стратегії і тактики лікування, інтенсифікації модифікації АБТ терапії. Визначення прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові має принципове значення для своєчасного вибору тактики лікування, зокрема для вибору або модифікації виду АБТ в ході проведення програмної поліхіміотерапії. Американським суспільством клінічних онкологів (ASCO) показано, що використання коштовних препаратів економічно виправдано тільки при важких інфекціях. У зв'язку з цим, спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові, який заявлений, є також способом зменшення витрат на лікування такої категорії хворих. Так, лікування хворих з мінімальним ризиком виникнення летального результату може проводитися в амбулаторних умовах з використанням АБТ у вигляді моноАБТ. У хворих з високим ризиком летального результату є економічно виправданим проведення ескалаційного протоколу АБТ з використанням як першої лінії терапії АБ резерву у поєднанні з препаратами з імуномодельюючою дією [24].

Отже, використання запропонованого способу забезпечує прогноз летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань дозволяє оптимізувати діагностику та підвищити ефективність лікування пневмоній на фоні онкологічних захворювань крові. Віддаленими результатами удосконалення способу летального результату при пневмоніях на фоні онкологічних захворювань крові стане зниження летальності даного контингенту хворих та зниження строків лікування.

Поставлена задача вирішується тим що, у заявленому способі у хворих визначають кількість еритроцитів, лейкоцитів, показники імунограми (CD4/CD8, Ig G), ступінь нейтропенії, наявність

Грам-збудника (у харкотинні або у БАРЛ (бронхоальвеолярній рідині) та вирішують рівняння логістичної регресії:

$$ПЛ = \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) / [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)],$$

де ПЛ - результат, для конкретного хворого;

$b_0 = -19,714$ - вільний член регресійного рівняння;

x_1 - грамнегативні збудники (1 - так, 0 - ні),

x_2 - кількість еритроцитів;

x_3 - показник CD4/CD8;

10 x_4 - кількість лейкоцитів;

x_5 - наявність нейтропенії 3 ступеня (1 - так, 0 - ні);

x_6 - показник Ig G,

15 і при показнику ПЛ до 0,278 - оцінюють ризик летального результату як низький; від 0,278 до 0,500 - підвищений ризик летального результату; вище 0,500 - дуже високий ризик летального результату пневмонії.

20 Таке удосконалення способу прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань дозволить уникнути важливих недоліків прототипу. А саме, успішне удосконалення прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань дозволить прогнозувати летальний результат (тяжкість перебігу) у хворих на онкологічні захворювання крові у зв'язку з тим, що використовуються показники, які статистичними методами обґрунтовані як прогностичні критерії виникнення летального результату. Виконання даного способу не потребує складних дорогих досліджень і не вимагає додатково підготовленого і специфічно підготовленого персоналу.

25 Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю значних ознак винаходу, що заявляється та результатом, що планується досягти, забезпечується наступним. Удосконалення способу прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань, що заявляється, у число показників, що оцінюються входять комплекс клініко-лабораторних показників, які статистичними методами дослідження визначені як вірогідні критерії, що впливають на летальність хворих при пневмоніях, що включають: кількість еритроцитів;

30 лейкоцитів; наявність нейтропенії 3 ст. (1 - так, 0 - ні); наявність Гр- збудника пневмонії (1 - так, 0 - ні); та показники імунограм - Ig G та CD4/CD8.

35 Оптимальність обраних параметрів підтверджується дослідницькими працями. Розроблений метод способу прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань перевірений статистичними методами. Оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії проводилася за формою ROC кривої і площі під нею (AUC). Перевірка довела, що прогностична модель у вигляді даного рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики - чутливість 97,67 %, специфічність 100,0 %, площу під ROC кривою - 0,999.

40 Розроблений спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань був перевірений також в клінічній практиці. З використанням даного рівняння логістичної регресії був проаналізований перебіг пневмоній 55 хворих на фоні гематологічних захворювань крові. За даним способом було у 33 хворих, що спостерігались амбулаторно оцінювали ризик летального результату як низький. Всі хворі одужали. У 12 хворих - ризик летального результату оцінений як підвищений. У цих хворих на фоні пневмонії виник плеврит, із них у 6 - двосторонній; у всіх хворих даної групи розвинулась дихальна недостатність; 2 хворих були госпіталізовані у відділення реанімації. У 10 хворих ризик був оцінений як високий. В усіх хворих даної групи ризику пневмонія на фоні адекватної АБТ носила прогресуючий характер із залученням в процес обох легень, у 2 хворих визначені абсцеси з кровохарканням, у 1 з них - з легеневою кровотечею. Всі хворі були переведені у відділення реанімації; у 3 проводилась штучна вентиляція. Із даної групи 6 померло в стаціонарі.

50 Таким чином, спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань в клінічних дослідженнях виправдався у 98 % хворих, що є свідомством про високу ефективність запропонованого способу.

55 Отже, запропонований спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань має цілий ряд переваг:

- дозволяє прогнозувати летальний результат від пневмонії на підставі невеликої кількості параметрів;

- всі ці параметри абсолютно доступні сьогодні в клініках гематологічного профілю;

- в способі відсутня суб'єктивність оцінки та залежність якості отримуваної інформації від кваліфікації дослідника, з огляду на використання математично точних показників;

60

- в способі використовуються критерії, які є найважливішими як для перебігу пневмоній, так і перебігу онкологічного захворювання крові;

- прогнозування летального результату пневмонії відбувається не опосередкованим шляхом через оцінку тяжкості пневмонії, а безпосередньо і безумовно за кількісними параметрами, які визначені вірогідними прогностичними критеріями на великому масиві досліджень;

- використання даного способу дозволяє отримати інтегрального однозначного кількісного критерію летального прогнозу захворювання;

- отримане прогностичне рівняння має відмінні операційні характеристики: чутливість складає 97,67 %, специфічність 100,0 %, площа під ROC кривою - 0,999;

- використання даного способу дозволить своєчасно оптимізувати лікування пневмоній та знизити кількість днів госпіталізації з цього приводу.

Спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові виконується в наступній послідовності:

Пацієнту з онкологічним захворюванням крові, який хворіє на пневмонію, для прогнозу летального результату пневмонії, лікар вирішує рівняння логістичної регресії:

$$ПЛ = \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) / [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)],$$

де ПЛ - результат, для конкретного хворого;

$b_0 = -19,714$ - вільний член регресійного рівняння;

x_1 - Гр- збудники (1 - так, 0 - ні);

x_2 - кількість еритроцитів;

x_3 - показник CD4/CD8;

x_4 - кількість лейкоцитів;

x_5 - наявність нейтропенії 3 ст. (1 - так, 0 - ні);

x_6 - показник Ig G,

і відповідно до показника ПЛ оцінюють ризик летального результату пневмонії:

- при ПЛ до 0,278 - оцінюють ризик летального результату як низький;

- від 0,278 до 0,500 - підвищений ризик летального результату;

- вище 0,500 - дуже високий ризик летального результату.

Спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові, що пропонується, відповідає критерію "новизна", так як в процесі патентно-інформаційних досліджень не виявлено джерела патентної і науково-технічної інформації, що порочать новизну запропонованого способу.

Спосіб прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові, що пропонується, відповідає також критерію винаходу "винахідницький рівень", так як у джерелах літератури не виявлено прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові з істотними ознаками пропонованої корисної моделі винаходу.

Клінічні приклади

Приклад 1

Хворий С, 20 років, госпіталізований у вересні 2009 р. у гематологічний центр "КЗ міської багатoproфільної клінічної лікарні № 4" м. Дніпро з діагнозом: Гострий лейкоз, мієлобластний варіант, гострий період. Хворіє з грудня 2009 р., за період хвороби проведено 9 курсів стандартної поліхіміотерапії (7+3 та 7+3+VP16). На 7 день від початку програмного лікування основного захворювання (протокол 7+3+VP16) було діагностовано пневмонію, підтверджену рентгенологічно. Відповідно до способу прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань проведено діагностику прогнозу летального результату від пневмонії даного хворого по заявленому способу. А саме, були оцінені комплекс наступних показників:

1. В дослідженні харкотиння був визначений Гр- збудник - *P. Aeruginosa* - у діагностично значимій концентрації - 10 КУО в мл. (x_1), наявність - 1;

2. В загальному аналізі крові визначені: кількість еритроцитів - $1,05 \times 10^{12}$ (x_2);

3. Кількість лейкоцитів - $0,34 \times 10^9$ (x_3);

4. Кількість нейтрофілів - 800 кл/мкл, що відповідає 2 ступеню нейтропенії - 0 бал (x_4);

5. Показники імунограми:

показник CD4/CD8 - 1,09 од. (x_5);

6. показник Ig G - 7,21 г/л (x_6)

Дані параметри включаємо до рівняння логістичної регресії прогнозу летальності хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові і визначаємо ПЛ для даного хворого:

$$ПЛ = \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) /$$

$$\begin{aligned} & [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)] = \\ & \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) / \\ & [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)] = 0,99 \end{aligned}$$

Відповідно до способу, що пропонується прогноз визначається як:

- ПЛ до 0,278 - ризик летального результату як низький;
- ПЛ від 0,278 до 0,500 - підвищений ризик летального результату;
- ПЛ вище 0,500 - дуже високий ризик летального результату.

Таким чином, у даного хворого ризик летального результату пневмонії на фоні онкологічного захворювання крові (гострий лейкоз) визначається як дуже високий.

Подальший нагляд за хворим, довів, що не дивлячись на адекватну терапію, хворий на 8 добу помер.

Приклад 2

Хвора К., 69 років, госпіталізована у жовтні 2008 р. в гематологічний центр "КЗ міської багатoproфільної клінічної лікарні № 4" м. Дніпро, діагноз: Хронічний лімфолейкоз, 111 ст, з ураженням периферійних лімфовузлів, печінки, селезінки. Хворіє з березня 1998 р., за період хвороби проведено 4 курси за схемою COP, 3 курси ПХТ СНОЕР. Досягнута ремісія. В грудні 2010 р. - рецидив захворювання з ураженням внутрішчереєвних лімфовузлів та печінки, у зв'язку з чим госпіталізований. На 3 день від початку програмного лікування основного захворювання (протокол ESHAP) було діагностовано пневмонію, підтверджену рентгенологічно. Відповідно до способу прогнозу летального результату пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань проведено діагностику прогнозу летального результату від пневмонії даної хворої по заявленому способу. А саме, були оцінені комплекс наступних показників:

7. В дослідженні харкотиння був визначений Гр+ збудник *St. aureus* - у діагностично незначимій концентрації - 10^3 КУО в мл. та гриби роду *Candida spp.*, отже Гр- збудник не визначений - ($x_1=0$);

8. В загальному аналізі крові визначені:

кількість еритроцитів - $3,42 \times 10^{12}$ (x_2);

9. Кількість лейкоцитів - $3,8 \times 10^9$ (x_3);

10. Кількість нейтрофілів - 2700 кл/мкл, що відповідає 1 ст. нейтропенії ($x_4=0$ бал);

11. Показники імунотропії:

показник CD4/CD8-1, 7 од. (x_5);

12. показник Ig G-12,16 г/л (x_6)

Дані параметри включаємо до рівняння логістичної регресії прогнозу летальності хворих з пневмоніями на фоні онкологічних захворювань крові і визначаємо ПЛ для даного хворого:

$$\begin{aligned} & \text{ПЛ} = \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) / \\ & [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)] = \\ & \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6) / \\ & [1 + \exp(-19,714 + 2,840 \cdot x_1 - 4,404 \cdot x_2 - 4,298 \cdot x_3 - 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 - 0,154 \cdot x_6)] = 0,00005 \end{aligned}$$

Відповідно до способу, що пропонується прогноз визначається як:

- ПЛ до 0,278 - ризик летального результату як низький;
- ПЛ від 0,278 до 0,500 - підвищений ризик летального результату;
- ПЛ вище 0,500 - дуже високий ризик летального результату.

Таким чином, у даної хворої ризик летального результату пневмонії на фоні онкологічного захворювання крові (Хронічний лімфолейкоз) визначається як дуже низький. На фоні адекватної АБТ клінічні дані пневмонії регресували на 9 день застосування АБТ. Стало можливим продовження лікування основного онкологічного захворювання крові.

Джерела інформації:

1. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих /Наказ МОЗ України "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія" від 17.09.2007 р. № 554 із доповненнями згідно Наказу МОЗ України № 645 від 30.07.2010 р.

2. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у онкологических больных / Л. Ф.Иванова, Н. В. Дмитриева, Н. С. Багирова, Л. А. Дурнов. // Инфекции и антимикробная терапия. - 2001. - С. 109-111.

3. Абдулкадыров К.М. Диагностика и лечение бактериальных и микотических инфекций у больных гемобластозами / К.М. Абдулкадыров, Т.В. Чуданова // Вестник гематологии.-2005. - № 3. -С. 5-13.

4. Кадагидзе З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей /З.Г. Кадагидзе // Новости прикладной иммунологии и аллергологии.-2001. - № 5. - С. 12-13.

5. Бергольц В. М. Иммунология и иммунотерапия лейкоза / В. М. Бергольц, Н. С. Кисляк, В. С. Еремеев. - М.: Медицина, 1978. - 408 с.

6. Галстян Г.М. Легочные осложнения у больных гематологическими заболеваниями / Г.М. Галстян, А.Н. Соколов, В.Г. Савченко //Респираторная медицина. Т.2. под ред. А.Г. Чучалина. - М.: изд. группа Гэотар-медиа, - 2007.- С. 605-619.
7. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии / И.Ю.Торопова, Е.Н.Паровичникова, Г.А.Клясова [та ін.] // Гематология и трансфузиол. - 2011. - Т.56, № 6. - С. 10-19.
8. Частота развития и структура инфекционных осложнений, возникающих у больных с гемобластозами на различных этапах программной химиотерапии /И.Ю Торопова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко, Г.А. Клясова [и др.]//Гематология и трансфузиология. - 2012. - Т. 57, № 3. - С. 141.
9. Клясова. Г. А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.29. - М., 2009.-30 с.
10. Heizmann, W. R. Infektionen bei schwerkranken Patienten [Текст]/ W.R. Heizmann, S. Kljucar, P. Heizmann. - Berlin: Vademecum Infektiologie 2003/2004.-179 S.
11. Руководство по гематологии [Текст]/ под ред. А.И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2005.- Том 3. - 361 с.
12. Основные принципы организации оказания медицинской помощи при тяжелой пневмонии. Алгоритмы диагностики: метод. рекомендации для врачей / И.П. Артюхов, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин [и др.]; под. ред. А.Г. Чучалина. - ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, м-во здравоохранения Краснояр. Края. - М., 2016. - 49 с.
13. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний / А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернеховской // Пневмония. - 2002. - С. 67-93.
14. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. Руководство для врачей. / А.И.Синопальников, Р.С.Козлов. // Доп. до 329-м т. Воен.-мед. журн. - М.: ООО "Издательский дом "М-Вести", 2008. - 272 с.
15. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired-pneumonia./ /M.J. Fine, T.E. Auble, D.M. Yealy et al.] // N. Engl. J. Med. - 1997; 336: 243-250.
16. Пат. RU 2351277 C1: G01N 33/48 A61B 5/113 A61B 5/021 A61B 5/01. Способ прогноза летального исхода от внебольничной пневмонии / Н. И. Максимов (RU), А.С.Димов (RU), О. А.Волкова (RU). - N 2351277; Заяв. 26.10.07; Опубл. 10.04.09, Бюл. № 4. -9 с.
17. Мавзютова Г.А. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях/ Г.А. Мавзютова, Фазлыева, Е.Б. Тюрина, Р.М. Хайруллина, Н.Р. Бикметова //Медицинская иммунология. - 2007. - Т. 9. № 6. - С. 605-612.
18. Glauser M.P. Management of Infections in Immunocompromised Patients/ M.P. Glauser, P.A. Pizzo, W.B. Saunders.// London, 2000. - P. 17-24.
19. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах. / В.Н. Чеботкевич, В.В. Бурылев, Е.И. Кайтанджан // Онкогематология. - 2010. - № 4. - С.14-19.
20. Перцева Т.О. Спектр інфекційних збудників пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на тлі онкогематологічних захворювань. //Т.О.Перцева, І.С. Борисова // Сімейна медицини.- 2013. - № 5. - С. 80.-84.
21. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований /В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев.// СПб. - 2002. - 266 с.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа-Сфера, 2006. - 312 с.
23. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2008. - № 6. -С. 58-68.
24. Update in hematology and medical oncology: evidence published in 2011/ M.J. Kahn, A.D. Ma, L.N. Shulman // Ann. Intern. Med. - 2012. - № 57(4). - P. 276-283.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ступеня летального результату пневмонії у хворих на онкологічні захворювання крові, при якому у хворих визначають кількість еритроцитів, лейкоцитів, показники імунограми (CD4/CD8, Ig G), ступінь нейтропенії, наявність грамнегативного збудника та вирішують рівняння логістичної регресії:

$$ПЛ = \exp(b_0 + 2,840 \cdot x_1 + 4,404 \cdot x_2 + 4,298 \cdot x_3 + 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 + 0,154 \cdot x_6) / [1 + \exp(b_0 + 2,840 \cdot x_1 + 4,404 \cdot x_2 + 4,298 \cdot x_3 + 1,327 \cdot x_4 + 19,354 \cdot x_5 + 0,154 \cdot x_6)],$$

де ПЛ - результат, для конкретного хворого;

- $b_0 = -19,714$ - вільний член регресійного рівняння;
 x_1 - грамнегативні збудники (1 - так, 0 - ні),
 x_2 - кількість еритроцитів;
 x_3 - показник CD4/CD8;
5 x_4 - кількість лейкоцитів;
 x_5 - наявність нейтропенії 3 ступеня (1 - так, 0 - ні);
 x_6 - показник Ig G, i
при показнику
ПЛ до 0,278 - оцінюють ризик летального результату як низький;
10 від 0,278 до 0,500 - підвищений ризик летального результату;
вище 0,500 - дуже високий ризик летального результату пневмонії.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601